

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-107198

(43)Date of publication of application : 09.04.2003

(51)Int.Cl. G21K 4/00
 G01N 33/53
 G01N 33/58
 G01N 37/00
 G01T 1/00
 G01T 1/29
 G03B 42/02

(21)Application number : 2001-302226

(71)Applicant : FUJI PHOTO FILM CO LTD

(22)Date of filing : 28.09.2001

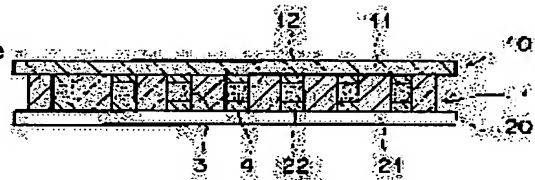
(72)Inventor : SOME MASATO
 ETO MASAHIRO

(54) BIOCHEMICAL ANALYSIS SYSTEM

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To easily and inexpensively improve the S/N ratio of a biochemical analysis system.

SOLUTION: Storage phosphor sheets 10 and 20 are respectively superposed on the both faces of a chip 1 for biochemical analysis treated by a specific bonding means. Dot-like stimuable phosphor layer areas 12 and 22 of the storage phosphor sheets 10 and 20 are exposed with radioactive labeling substances of spot-like areas 4 of the chip 1 for biochemical analysis. The two storage phosphor sheets 10 and 20 exposed with the radioactive labeling substances are respectively irradiated with excitation light, stimulated by emitted light from the storage phosphor sheets 10 and 20 is photoelectrically detected, and data for biochemical analysis is generated by adding stimulatedly emitted light photoelectrically detected from the stimuable phosphor layer areas 12 and 22 of the storage phosphor sheets 10 and 20 corresponding to each spot like-area 4 of the chip 1 for biochemical analysis.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-107198

(P2003-107198A)

(43) 公開日 平成15年4月9日 (2003.4.9)

| (51) Int.Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | テマコード [*] (参考) |
|---------------------------|-------|---------------|-------------------------|
| G 2 1 K 4/00 | | G 2 1 K 4/00 | L 2 G 0 4 5 |
| G 0 1 N 33/53 | | G 0 1 N 33/53 | M 2 G 0 8 3 |
| 33/58 | | 33/58 | A 2 G 0 8 8 |
| 37/00 | 1 0 2 | 37/00 | 1 0 2 2 H 0 1 3 |
| G 0 1 T 1/00 | | G 0 1 T 1/00 | B |

審査請求 未請求 請求項の数4 OL (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-302226(P2001-302226)

(22) 出願日 平成13年9月28日 (2001.9.28)

(71) 出願人 000005201

富士写真フイルム株式会社

神奈川県南足柄市中沼210番地

(72) 発明者 染 真人

神奈川県足柄上郡開成町宮台798番地 富

士写真フイルム株式会社内

(72) 発明者 江藤 雅弘

東京都港区西麻布2丁目26番30号 富士写

真フイルム株式会社内

(74) 代理人 100073184

弁理士 柳田 征史 (外1名)

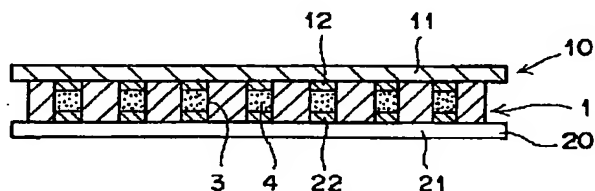
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生化学解析システム

(57) 【要約】

【課題】 生化学解析システムのS/N比を簡易かつ低コストで向上させる。

【解決手段】 特異的結合手段により処理済みの生化学解析用チップ1の両面のそれぞれに蓄積性蛍光体シート10および20を重ね合わせる。生化学解析用チップ1のスポット状の領域4の放射性標識物質によって、蓄積性蛍光体シート10および20のドット状の輝尽性蛍光体層領域12および22を露光する。放射性標識物質によって露光された2枚の蓄積性蛍光体シート10および20のそれぞれに励起光を照射し、蓄積性蛍光体シート10および20から輝尽発光光を光電的に検出し、生化学解析用チップ1の各々のスポット状の領域4に対応する蓄積性蛍光体シートの輝尽性蛍光体層領域12および22から光電的に検出された輝尽発光光を加算して生化学解析用データを生成する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 基板上の異なる位置に、生体由来の物質と特異的に結合可能で、かつ、構造または特性が既知の複数の種類の特異的結合物質がそれぞれ固定されてなる複数のスポット状の領域を有する生化学解析用チップに対して、放射性標識物質によって標識された生体由来の物質を、前記生化学解析用チップのそれぞれのスポット状の領域の前記結合物質と特異的に結合させることによって前記スポット状の領域を選択的に標識する特異的結合手段と、

前記特異的結合手段により処理済みの前記生化学解析用チップを用いて、選択的に標識された前記スポット状の領域の位置に対応した標識信号を発生する標識信号生成手段と、

前記標識信号生成手段により生成された前記標識信号を読み取って、生化学解析用データを生成する読取手段と、

前記生化学解析用データに基づいて生化学解析を実行する解析手段とからなる生化学解析システムであって、前記標識信号生成手段が、前記特異的結合手段により処理済みの前記生化学解析用チップ両面のそれぞれに蓄積性蛍光体シートを重ね合わせて、前記放射性標識物質によって前記蓄積性蛍光体シートを露光する露光手段と、前記放射性標識物質によって露光された前記2枚の蓄積性蛍光体シートのそれぞれに励起光を照射し、前記蓄積性蛍光体シートから輝尽発光光を前記標識信号として発生させる蓄積性蛍光体シート励起手段とからなるものであり、

前記読取手段が、前記輝尽発光光を光電的に検出し、かつ前記生化学解析用チップの各々のスポット状の領域に対応する前記2枚の蓄積性蛍光体シートの各々から光電的に検出された前記輝尽発光光を加算して生化学解析用データを生成するものであることを特徴とする生化学解析システム。

【請求項2】 前記生化学解析用チップが、放射線および/または光を減衰させる性質を有する材料によって形成され、複数の孔が形成された基板を備え、前記基板の前記複数の孔内に、それぞれ吸着性領域が形成されており、

前記スポット状の領域が、前記吸着性領域に前記特異的結合物質が固定されて形成されたものであることを特徴とする請求項1記載の生化学解析システム。

【請求項3】 前記蓄積性蛍光体シートが、支持体の上に複数のドット状の輝尽性蛍光体層領域が互いに離間して設けられて形成されたものであり、

前記複数のドット状の輝尽性蛍光体層領域の位置および大きさが、前記生化学解析用チップの前記スポット状の領域の位置および大きさに対応していることを特徴とする請求項2記載の生化学解析システム。

【請求項4】 前記複数のドット状の輝尽性蛍光体層領域

域が、前記基板の前記複数の孔に嵌入する位置および大きさを有していることを特徴とする請求項3記載の生化学解析システム。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は生化学解析システム、より詳細には、基板上の異なる位置に、生体由来の物質と特異的に結合可能で、かつ、構造または特性が既知の複数の種類の特異的結合物質がそれぞれ固定されてなる複数のスポット状の領域を有する生化学解析用チップを用いて、生体由来の物質の構造または特性を解析する生化学解析システムに関するものである。

【0002】

【従来の技術】近年、生体由来の物質の構造または特性を解析するシステムとして、例えば、スライドガラス板やメンブレンフィルタなどの担体表面上の異なる位置に、ホルモン類、腫瘍マーカー、酵素、抗体、抗原、アプザイム、その他のタンパク質、核酸、cDNA、DNA、RNAなど、生体由来の物質と特異的に結合可能で、かつ、塩基配列や塩基の長さ、組成などが既知の特異的結合物質を、スポッター装置を用いて滴下して多数の独立したスポットを形成し、次いで、ホルモン類、腫瘍マーカー、酵素、抗体、抗原、アプザイム、その他のタンパク質、核酸、cDNA、DNA、mRNAなどの抽出、単離などによって生体から採取され、あるいは、化学的、化学修飾などの処理が施された生体由来の物質であって、蛍光物質、蛍光色素などの蛍光標識物質によって標識された物質を、ハイブリダイゼーションなどによって、特異的結合物質に、特異的に結合させたマイクロアレイ（DNAマイクロアレイあるいはDNAチップとも呼ばれる）に、励起光を照射して、蛍光物質、色素などの標識物質から発せられた蛍光などを光電的に検出して、生体由来の物質を解析するマイクロアレイ解析システムが開発されている。

【0003】このマイクロアレイ解析システムによれば、スライドガラス板やメンブレンフィルタなどの担体表面上の異なる位置に、数多くの特異的結合物質のスポットを高密度に形成して、標識物質によって標識された生体由来の物質をハイブリダイズさせることによって、短時間で生体由来の物質を解析することが可能になるという利点がある。

【0004】また、蛍光物質を標識物質として利用したマイクロアレイ解析システム以外に、放射性標識物質を利用したマイクロアレイ解析システムも提案されている。これは、メンブレンフィルタなどの担体表面上の異なる位置に、上記の特異的結合物質をスポッター装置を用いて滴下して多数の独立したスポットを形成し、次いで、特異的結合物質と特異的に結合し、放射性標識物質によって標識された生体由来物質を物質を、ハイブリダイゼーションなどによって特異的結合物質に特異的に結

10

20

30

40

50

合させたマイクロアレイを、輝尽性蛍光体を含む輝尽性蛍光体層が形成された蓄積性蛍光体シートと密着させて、輝尽性蛍光体層を露光し、その後、輝尽性蛍光体層に励起光を照射し、輝尽性蛍光体層から発せられた輝尽発光光を光電的に検出して生化学解析用画像データを生成し、生体由来の物質を解析するものである。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】遺伝子解析に使用されるマイクロアレイを応用した研究としてRNAの発現レベルなどが観察されており、これによって重大疾病の原因遺伝子や薬剤のターゲット遺伝子の検索や研究が行われている。さらに、臨床医療においては、患者一人一人の体質を遺伝子的に解析して最適な医薬品を選んで投与するテーラーメイド医療の実現、癌などの病気予後の予測の実現が期待されている。このような研究においては、たとえば細胞1個あたり数コピーのmRNAを検出できる精度が必要であるなど、より再現性の高い高精細なアレイの検出を実現することが望まれる。

【0006】一方で、抽出、単離などによって生体から採取された生体由来物質の濃度が充分でない場合や、その精製が不十分な場合、あるいは特異的結合の後、アレイ上に浮遊している生体由来物質の存在により、最終的なバックグラウンドが高くなり、良好なS/N比（信号対雑音比）を得ることが困難な場合がある。S/N比の向上を図ることは感度を向上させることになり、高精細なマイクロアレイ解析システムのために必要なことである。

【0007】このようなS/N比は、生体由来の物質（サンプル）の濃度を充分なものとしたり、その精製を充分に行う等、サンプルの準備に相当の配慮をはらうことにより向上させることが可能であるが、実験プロセスを増やして解析時間を長引かせたり、新たな装置を必要とする等、コスト面にも問題がある。一方、放射線標識物質を利用したマイクロアレイ解析システムの側面からは、化学発光を光電的に検出する際の露出時間を伸ばすこと等によってS/N比を向上させることが可能であるが、この場合も解析時間を長引かせ、コスト高につながるため採用し難い面がある。

【0008】本発明は上記事情に鑑みなされたものであり、簡易かつ低コストでS/N比を向上させることが可能な、放射線標識物質を利用した生化学解析システムを提供することを目的とするものである。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明の生化学解析システムは、基板上の異なる位置に、生体由来の物質と特異的に結合可能で、かつ、構造または特性が既知の複数の種類の特異的結合物質がそれぞれ固定されてなる複数のスポット状の領域を有する生化学解析用チップに対し、放射性標識物質によって標識された生体由来の物質を、前記生化学解析用チップのそれぞれのスポット状の

領域の前記結合物質と特異的に結合させることによって前記スポット状の領域を選択的に標識する特異的結合手段と、前記特異的結合手段により処理済みの前記生化学解析用チップを用いて、選択的に標識された前記スポット状の領域の位置に対応した標識信号を発生する標識信号生成手段と、前記標識信号生成手段により生成された前記標識信号を読み取って、生化学解析用データを生成する読取手段と、前記生化学解析用データに基づいて生化学解析を実行する解析手段とからなる生化学解析システムであって、前記標識信号生成手段が、前記特異的結合手段により処理済みの前記生化学解析用チップ両面のそれぞれに蓄積性蛍光体シートを重ね合わせて、前記放射性標識物質によって前記蓄積性蛍光体シートを露光する露光手段と、前記放射性標識物質によって露光された前記2枚の蓄積性蛍光体シートのそれぞれに励起光を照射し、前記蓄積性蛍光体シートから輝尽発光光を前記標識信号として発生させる蓄積性蛍光体シート励起手段とからなるものであり、前記読取手段が、前記輝尽発光光を光電的に検出し、かつ前記生化学解析用チップの各々のスポット状の領域に対応する前記2枚の蓄積性蛍光体シートの各々から光電的に検出された前記輝尽発光光を加算して生化学解析用データを生成するものであることを特徴とするものである。

【0010】生体由来の物質と結合物質と特異的に結合とは、例えばDNAやRNA等で見られる相補的なヌクレオチド配列の間に安定な二重鎖が形成されるような場合（ハイブリダイゼーション）や、抗原抗体反応、ヒオチンとアビジン等のように特定の物質とのみ選択的に反応する極めて特異性の高い結合、レセプター・リガンド反応などを意味する。

【0011】スポット状の領域とは、前記基板上に点着された前記特異的結合物質およびその部位を意味し、本発明の説明においてはスポットと同様な意味を有するものとする。

【0012】前記生化学解析用チップは、放射線および/または光を減衰させる性質を有する材料によって形成され、複数の孔が形成された基板を備え、前記基板の前記複数の孔内に、それぞれ吸着性領域が形成されており、前記スポット状の領域が、前記吸着性領域に前記特異的結合物質が固定されて形成されたものであることが好ましい。

【0013】放射線を減衰させる性質を有する材料とは、基板が隣り合う吸着性領域の間の距離に等しい距離だけ放射線が基板中を透過した時に、放射線のエネルギーを1/5、好ましくは1/10、さらに好ましくは1/100以下に減衰させる性質を有する材料を意味する。

【0014】また、放射線を減衰させる性質を有する材料を用いて基板を形成する場合、一般に、比重が大きいほど放射線の減衰能が高くなるので、基板は、比重が1.0g/cm³以上の化合物材料または複合材料によって形成

されることが好ましく、比重が $1.5\text{g}/\text{cm}^3$ 以上、 $23\text{g}/\text{cm}^3$ 以下の化合物材料または複合材料によって形成されることが、特に好ましい。

【0015】複数の孔は、規則的なパターンで形成されていることが好ましい。また、複数の孔は貫通孔であることが好ましく、さらに、加工の容易さから、複数の貫通孔に、吸着性材料を含んだ吸着性膜を圧入して吸着性領域を形成することが望ましい。

【0016】吸着性領域は、前記孔内に吸着性材料、望ましくは多孔質材料または繊維材料を充填することによって形成することができ、多孔質材料と繊維材料を併用して吸着性領域を形成してもよい。多孔質材料は、有機材料、無機材料のいずれでもよく、有機/無機複合体であってもよい。

【0017】蓄積性蛍光体シートは、支持体の上に輝尽性蛍光体層が形成されたものであり、前記生化学解析用チップ両面のそれぞれに前記蓄積性蛍光体シートを重ね合わせるとは、2枚の蓄積性蛍光体シートの輝尽性蛍光体層が形成されている側を、生化学解析用チップの両面のそれぞれに対向するように密着させて重ね合わせることとを意味する。

【0018】蓄積性蛍光体シートは、支持体の上に複数のドット状の輝尽性蛍光体層領域が互いに離間して設けられて形成されたものであって、前記複数のドット状の輝尽性蛍光体層領域の位置および大きさが、前記生化学解析用チップの前記スポット状の領域の位置および大きさに対応していることが好ましく、前記複数のドット状の輝尽性蛍光体層領域が、前記基板の前記複数の孔に嵌入する位置および大きさを有していることがより好ましい。

【0019】

【発明の効果】本発明の生化学解析システムは、標識信号生成手段を、特異的結合手段により処理済みの生化学解析用チップの両面のそれぞれに蓄積性蛍光体シートを重ね合わせて放射性標識物質によって蓄積性蛍光体シートを露光する露光手段と、放射性標識物質によって露光された2枚の蓄積性蛍光体シートのそれぞれに励起光を照射し、蓄積性蛍光体シートから輝尽発光光を標識信号として発生させる蓄積性蛍光体シート励起手段とからなるものとし、読取手段を、輝尽発光光を光電的に検出し、かつ生化学解析用チップの各々のスポット状の領域に対応する2枚の蓄積性蛍光体シートの各々から光電的に検出された輝尽発光光を加算して生化学解析用データを生成するものとしたので、解析しようとするサンプルの濃度が薄い場合であっても露出時間を伸ばすといった方法をとることなく、S/N比(感度)を向上させることが可能となり、良好な解析結果を得ることができる。

【0020】なお、本発明における生化学解析用チップを、放射線および/または光を減衰させる性質を有する材料によって形成され、複数の孔が形成された基板を備

え、基板の複数の孔内に、それぞれ吸着性領域が形成されており、スポット状の領域が、吸着性領域に特異的結合物質が固定されて形成されたものとした場合には、基板上にスポットを高密度に形成すること、および解析の効率向上を図ることが可能になると共に、特異的結合手段により処理済みの生化学解析用チップを用いて標識信号を発生する時、スポットから発せられた放射線の散乱を防ぐことができるので、ノイズを減らしさらに良好な解析結果を得ることができる。

【0021】また、蓄積性蛍光体シートとして、支持体の上に複数のドット状の輝尽性蛍光体層領域が互いに離間して設けられ、複数のドット状の輝尽性蛍光体層領域の位置および大きさを、生化学解析用チップのスポット状の領域の位置および大きさに対応するものとした場合、さらには、複数のドット状の輝尽性蛍光体層領域を基板の複数の孔に嵌入する位置および大きさを有するものとした場合には、蓄積性蛍光体シートと特異的結合手段により処理済みの生化学解析用チップとを重ね合わせる際に、蓄積性蛍光体シートの各々のドット状の輝尽性蛍光体層領域と、生化学解析用チップの各々のスポットと、それぞれ位置を合せて重ね合わせることができるので、各々のスポットから発せられた放射線が、自分と対応したドット状の輝尽性蛍光体層だけを露光し、隣接するスポットと対応した蓄積性蛍光体シートにおける部位を露光することを抑制することができるため、ノイズの発生をさらに効果的に防ぐことができる。

【0022】

【発明の実施の形態】以下、図面を参照して本発明の実施の形態について説明する。図1は本発明の一の実施の形態を示す生化学解析用チップの概略斜視図である。図1に示すように、本実施形態の解析システムに用いられる生化学解析用チップ1は、金属板2の上に、多数の略円形の貫通孔3が高密度に形成され、これらの多数の貫通孔3の内部には、メンブレンフィルタを形成することができる多孔質材料4が充填されてなるものである。

【0023】金属板2は、放射線を減衰させる性質を有するものであることが好ましく、例えば、金、銀、銅、亜鉛、アルミニウム、チタン、タンタル、クロム、鉄、ニッケル、コバルト、鉛、錫、真鍮などの金属あるいはステンレス等のこれらの合金などを好ましくあげることができる。

【0024】多孔質材料4は、メンブレンフィルタを形成することができる性質を有し、メンブレンフィルタを形成可能な材料としては、特に限定されるものではないが、例えば酢酸セルロース、ニトロセルロース、ナイロン6、ナイロン66、ポリ塩化ビニル、ポリカーボネート、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリテトラフルオロエチレンやポリフッ化ビニリデンなどのポリフルオライド、ポリエチレンやポリプロピレンなどのポリオレフィンあるいはセラミックなどを好ましくあげること

とができる。

【0025】貫通孔は生化学解析用チップ上に1000以上形成されていることが好ましく、より好ましくは10000以上、さらには100000以上の高密度で形成されていることが好ましい。また、貫通孔の径は1平方ミリメートル未満であることが好ましく、より好ましくは0.5平方ミリメートル未満、さらには0.1平方ミリメートル未満であることが好ましい。

【0026】なお、ここでは、メンブレンフィルタを洗浄して再利用する時の便利さおよび生化学解析用チップを製造する際の容易さから、生化学解析用チップに設けられた孔は貫通孔としているが、基板上に複数の貫通していない孔（凹部）が形成され、これらの凹部内に吸着性材料が充填されてなる生化学解析用チップを用いてもよい。この場合には、基板はガラス等の放射線を透過する性質を有するものであることが好ましい。

【0027】図2は、本発明の一の実施の形態を示す生化学解析用システムの概略工程図である。ここに示す生化学解析用システムは、生化学解析用チップ1の各々の貫通孔に特異的結合物質を滴下してスポットを形成して生化学解析用チップを作成するスポッティング装置と、特異的結合物質がスポッティングされて作成された生化学解析用チップに、RI（放射性同位体）により標識された解析対象となるサンプルを滴下し、生化学解析用チップのスポットを形成する特異的結合物質と選択的に結合させて標識する（ハイブリダイズする）ハイブリダイズ装置（特異的結合手段）と、蓄積性蛍光体シートとハイブリダイズした生化学解析用チップの両面のそれぞれに蓄積性蛍光体シートを重ね合わせて2枚の蓄積性蛍光体シートを露光する露光装置（露光手段）と、放射線標識物質によって露光された2枚の蓄積性蛍光体シートにそれぞれ励起光を照射して輝尽発光光を発生させる蓄積性蛍光体シート励起手段と、輝尽発光光を光電的に読み取って、生化学解析用チップの各々のスポット状の領域に対応する2枚の蓄積性蛍光体シートの各々から光電的に検出された輝尽発光光を加算して生化学解析用データを生成する読取手段とを備えた検出装置とからなるものである。なお、ここでは、生化学解析用チップを作製するスポッティング装置をシステムの一部としているが、同定された遺伝子等を載せた既製の生化学解析用チップ（レディメードチップ）を用いてもよい。

【0028】続いて、それぞれの工程をさらに詳しく説明する。まず、スポッティング装置では、所定のスポッティング条件（スポット位置や、特異的結合物質の種類など）に基づいて、生化学解析用チップ1の多数の貫通孔3に特異的結合物質を滴下してスポットを形成して生化学解析用チップを作成する。

【0029】特異的結合物質は構造または特性が既知の物質であって、塩基配列が既知の互いに異なった複数のcDNAの他、ホルモン類、腫瘍マーカー、酵素、抗

体、抗原、アプザイム、その他のタンパク質、核酸、DNA、RNAなど、生体由来の物質と特異的に結合可能で、かつ塩基配列や塩基の長さ、組成などが既知の物質を使用することができる。また、例えば、未同定の遺伝子から発現比率の高い遺伝子を同定するようなスクリーニングの場合等には、特異的結合物質は生体由来の物質と特異的に結合可能であれば、必ずしも構造が同定されたものでなくてもたとえば特定の癌細胞由来のcDNAのように特性が既知であればよい。

【0030】スポッティング装置によりスポットされて作成された生化学解析用チップ1は、ハイブリダイズ装置内で、所定のハイブリダイズ条件（ハイブリダイゼーションの時間、洗浄の時間や回数など）に基づいてハイブリダイズされ、RI標識済みの生体由来の物質によりスポットが選択的に標識される。

【0031】次に、露光装置において、ハイブリダイズ済みの生化学解析用チップの両面のそれぞれに蓄積性蛍光体シートが重ね合わせられ、所定の露光条件（露光時間など）に基づいて蓄積性蛍光体シートが露光される。

【0032】図3は、蓄積性蛍光体シートの一の実施の形態を示す概略斜視図である。図3に示すように、蓄積性蛍光体シート10は支持体11を備え、支持体11の一方の面には、生化学解析用チップ1に形成された多数の貫通孔3のパターンと同一のパターンで、多数の略円形のドット状輝尽性蛍光体層領域12が形成されている。

【0033】本発明において使用される輝尽性蛍光体としては、放射線のエネルギーを蓄積可能で、電磁波によって励起され、蓄積している放射線のエネルギーを光の形で放出可能なものであれば特に限定されるものではないが、可視光波長域の光により励起可能なものであることが好ましい。

【0034】具体的には、たとえば、特開昭55-12145号に記載されているアルカリ土類金属フッ化ハロゲン化物系蛍光体 $(Ba_{1-x}M^{*x})FX:YA$ （ただし、 M^{*} はMg, Ca, Sr, Zn, およびCdのうちの少なくとも一種、XはCl, BrおよびIのうちの少なくとも一種、AはEu, Tb, Ce, Tm, Dy, Pr, Ho, Nd, YbおよびErのうちの少なくとも一種、そしてxは $0 \leq x \leq 0.6$ 、yは $0 \leq y \leq 0.2$ である）、特開平2-276997号に記載されているアルカリ土類金属フッ化ハロゲン化物系蛍光体 $SrFX:Z$ （ただし、XはCl, BrおよびIからなる群より選ばれる少なくとも一種のハロゲン、ZはEuまたはCeである）、特開昭58-69281号に記載されているセリウム賦活三価金属オキシハロゲン化物系蛍光体 $M^{II}OX:xCe$ （ただし、 M^{II} はPr, Nd, Pm, Sm, Eu, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, YbおよびBiからなる群より選ばれる少なくとも一種の三価金属であり、XはClおよびBrのうちのいずれか一方あるいはその両方であり、xは $0 < x < 0.1$ である）、特開昭59-56479号に記載されているユーロピウム賦活複合ハロゲン化物系

蛍光体 $BaFX \cdot xNaX : aEu^{2+}$ (ただし、XおよびX' は、それぞれCl、Br、およびIのうちの少なくとも一種であり、xおよびaはそれぞれ $0 < x \leq 2$ 、および $0 < a \leq 0.2$ である)、特開昭60-101179号および 特開昭60-90288号に記載されているセリウム賦活希土類オキシハロゲン化合物系蛍光体である $LnOX : xCe$ (ただし、Ln はY、La、GdおよびLuからなる群より選ばれる少なくとも一種の希土類元素であり、XはCl、BrおよびIからなる群より選ばれる少なくとも一種のハロゲン、xは $0 < x \leq 0.1$ である) 特開昭59-75200号に記載されているユーロピウム賦活複合ハロゲン化合物系蛍光体 $M^{I'}FX \cdot aM^{II'}X' \cdot bM^{III'}X'' : cM^{IV'}X_0 : xA : yEu^{2+}$ (ただし、 $M^{I'}$ はBa、SrおよびCaからなる群より選ばれる少なくとも一種のアルカリ土類金属であり； $M^{II'}$ はLi、Na、K、RbおよびCsからなる群より選ばれる少なくとも一種のアルカリ金属であり； $M^{III'}$ はBeおよびMgからなる群より選ばれる少なくとも一種の二価金属であり； $M^{IV'}$ はAl、Ga、InおよびTlからなる群より選ばれる少なくとも一種の三価金属であり；Aは金属酸化物であり；XはCl、BrおよびIからなる群より選ばれる少なくとも一種のハロゲンであり；X'、X''およびX₀は、F、Cl、BrおよびIからなる群より選ばれる少なくとも一種のハロゲンであり；そして、aは $0 \leq a \leq 2$ 、bは $0 \leq b \leq 10^{-4}$ 、cは $0 \leq c \leq 10^{-4}$ 、かつ $a+b+c \geq 10^{-6}$ であり；xは $0 < x \leq 0.5$ 、yは $0 < y \leq 0.2$ である) 等を好ましく用いることができる。

【0035】図4は、多数の貫通孔内の多孔質材料に含まれた放射線標識物質によって、蓄積性蛍光体シートに形成された多数のドット状輝尽性蛍光体層領域を露光する方法を示す断面図である。なお、生化学解析用チップの各々のスポットから発せられた放射線が、蓄積性蛍光体シートの対応するドット状の輝尽性蛍光体層だけを露光することによって、ノイズの発生をさらに抑制することができるので、ここでは特に、蓄積性蛍光体シートの複数のドット状の輝尽性蛍光体層領域が、生化学解析用チップの基板の複数の孔に嵌入する位置および大きさを有している場合について説明する。

【0036】図4に示すように、露光装置内では、蓄積性蛍光体シート10および20に形成されたドット状輝尽性蛍光体層領域12および22の各々が、生化学解析用チップ1に形成された多数の貫通孔3の各々の内部に收容され、ドット状輝尽性蛍光体層領域12および22の各々の表面が、生化学解析用チップ1に形成された多数の貫通孔3の各々の内部に充填された多孔質材料4の表面および裏面と密着するように、蓄積性蛍光体シート10および20が生化学解析用チップ1の両面に重ね合わされる。

【0037】所定の時間に亘って、ドット状輝尽性蛍光体層領域12および22の各々の表面と、多孔質材料4のそれぞれの表面および裏面を密着させることによ

て、多孔質材料4に含まれた放射線標識物質によって、蓄積性蛍光体シート10および20に形成されたドット状輝尽性蛍光体層領域12および22が露光される。

【0038】この際、放射線標識物質から電子線が発せられるので、生化学解析用チップ1の基板2を放射線および光を減衰させる性質を有する金属によって形成することにより、放射線標識物質から発せられた電子線が基板2内で散乱することを確実に防止することができ、また、蓄積性蛍光体シート10および20に形成されたドット状輝尽性蛍光体層領域12および22の各々は、生化学解析用チップ1に形成された多数の貫通孔3の各々の内部に收容されるため、放射線標識物質から発せられた電子線が、ドット状輝尽性蛍光体層領域12および22で散乱して、隣接する貫通孔3内に位置するドット状輝尽性蛍光体層領域12および22に到達することを確実に防止することができる。

【0039】なお、蓄積性蛍光体シート10および20の支持体11および21を、放射線を減衰させる性質を有する例えば、金、銀、銅、亜鉛、アルミニウム、チタン、タンタル、クロム、鉄、ニッケル、コバルト、鉛、錫、真鍮などの金属あるいはステンレス等のこれらの合金、酸化アルミニウム、酸化マグネシウム、酸化ジルコニウム、炭化ケイ素、窒化ケイ素、タングステンカーバイドなどのセラミック材料、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート、ポリウレタン樹脂、アクリル樹脂などのプラスチック材料によって形成することにより、電子線が蓄積性蛍光体シートの支持体内で散乱し、隣接するドット状輝尽性蛍光体層領域に入射することを確実に防止することができる。

【0040】次に検出装置は、露光済みの2枚の蓄積性蛍光体シート10および20に励起光を照射し、輝尽発光光を発生させ、蓄積性蛍光体シートのそれぞれから発せられた輝尽発光光を光電的に読み取り、生化学解析用チップの各々のスポット状の領域に対応する蓄積性蛍光体シート10、20のドット状輝尽性蛍光体層領域12および22の各々から光電的に検出された輝尽発光光を加算してデジタルデータを得る。

【0041】生化学解析用チップ1の表面で露光した蓄積性蛍光体シート10で検出されたデータの信号成分をS、雑音成分をNとすると、蓄積性蛍光体シート10で検出されたデータのSN比は S/N で表される。生化学解析用チップ1の裏面から生化学解析用チップ1の表面の α 倍 ($\alpha \leq 1$) の放射線が放出されると仮定すると、生化学解析用チップ1の裏面で露光した蓄積性蛍光体シート20で検出されたデータの信号成分S'、雑音成分N'は、

【数1】

$$S' = S \times (1 + \alpha)$$

【数2】

$$N' = N \times \sqrt{1+\alpha}$$

であるから、

【数3】

$$\frac{S'}{N'} = \frac{S \times (1+\alpha)}{N \times \sqrt{1+\alpha}} = \sqrt{1+\alpha} \cdot \frac{S}{N}$$

となり、SN比、すなわち感度は、

【数4】

$$\sqrt{1+\alpha}$$

倍向上する。仮に、生化学解析用チップの裏面から表面と同等の信号が出ていると仮定した場合、 $\alpha = 1$ となるから、SN比を約1.4倍向上させることが可能となり、これは1枚の蓄積性蛍光体シートを用いて露光時間を倍伸ばした場合と同様の効果となる。

【0042】以上のように、本発明の生化学解析システムによれば、解析しようとするサンプルの濃度が薄い場合であっても露出時間を伸ばす等の方法をとることなく、S/N比（感度）を向上させることが可能となり、良好な解析結果を得ることができる。

【0043】なお、本発明の実施の形態に示す生化学解析システムにおいては、生化学解析用チップにスポットを高密度に形成可能で、かつハイブリダイズされた生化学解析用チップを用いて蓄積性蛍光体シートを露光する際に、放射性標識物質から発せられた電子線が生化学解析用チップ内部で散乱することを防ぐとともに、隣接するスポットから発せられた電子線が露光されるべき蓄積性蛍光体シートの領域に散乱した電子線が入射することを防ぐことができるように、図1に示す構造の生化学解析用チップを用いたが、このような生化学解析用チップ*30

*に限られるものではない。

【0044】また、本発明の実施の形態に示す生化学解析システムにおいては、生化学解析用チップから発せられた放射線が、蓄積性蛍光体シート内部で散乱することを防ぐことができ、ノイズを一層減少させることができるため、蓄積性蛍光体シートとして、支持体の上にドット状の輝尽性蛍光体層を離間して設けてなるものを用いたが、このような蓄積性蛍光体シートに限られるものではない。

10 【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の一の実施の形態を示す生化学解析用チップの概略斜視図

【図2】本発明の一の実施の形態を示す生化学解析システムの概略工程図

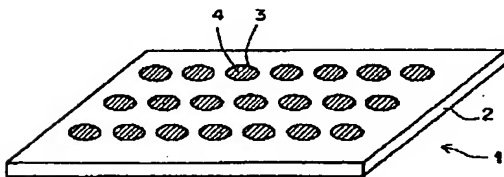
【図3】本発明の一の実施の形態を示す蓄積性蛍光体シートの概略斜視図

【図4】ドット状輝尽性蛍光体層領域を露光する様子を示す概略断面図

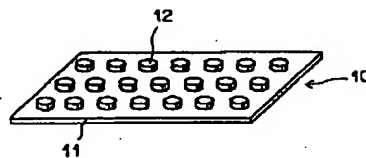
【符号の説明】

- | | | |
|----|----|---------------|
| 20 | 1 | 生化学解析用チップ |
| | 2 | 基板 |
| | 3 | 貫通孔 |
| | 4 | 多孔質材料 |
| | 10 | 蓄積性蛍光体シート |
| | 11 | 支持体 |
| | 12 | ドット状輝尽性蛍光体層領域 |
| | 20 | 蓄積性蛍光体シート |
| | 21 | 支持体 |
| | 22 | ドット状輝尽性蛍光体層領域 |

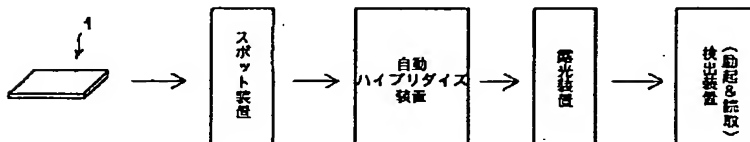
【図1】



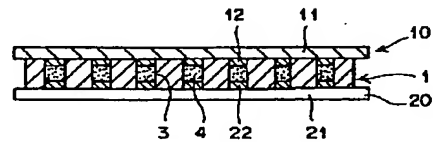
【図3】



【図2】



【図4】



フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | 識別記号 | F I | キーワード (参考) |
|-------------|-------|---------|------------|
| G 0 1 T | 1/29 | G 0 1 T | D |
| G 0 3 B | 42/02 | G 0 3 B | B |

F ターム (参考) 2G045 DA12 DA13 DA14 FB02 FB07
FB12 FB15 GC15
2G083 AA03 BB03 DD16 DD17
2G088 EE27 GG30
2H013 AC01 AC04 AC06